약학회지 제36권 제5호 433~439(1992)
Yakhak Hoeji Vol. 36, No. 5

N-(2치환스티릴) 카르복사미드류의 합성

김순옥# · 홍사미 · 이선화
성신여자대학교 자연과학대학 화학과

(Received August 17, 1992)

Synthesis of N-(disubstituted styryl) Carboxamides

Soon-Ok Kim#, Sa-Mi Hong and Seon-Hwa Lee
Department of Chemistry, Sungshin Women's Universty, Seoul 136-742, Korea

Abstract—For the synthesis of tuberin derivatives, N-(disubstituted styryl) carboxamides, the series of cinnamic acids were transformed through chlorides, azides to isocyanates. And then isocyanates were reduced separately by Dibal and Grignard reagent. As a result of antimicrobial susceptibility test, N-(3,4-dichlorostyryl) formamide and N-(3,4-dichlorostyrl) acetamide showed comparatively large activity against some bacteria that is, MIC was respectively 50 ppm, 6.25~50 ppm. MIC of other derivatives was similiar to that of tuberin, about 100.

Keywords □ Tuberin, N-(dichloro styryl) formamide, N-(dichloro styryl) acetamide, N-(dimethoxy styryl) formamide, N-(dimethoxy styryl) acetamide, Curtius rearrangement, antimicrobial susceptibility test.

Tuberin [N-*trans*-(*p*-methoxystyryl) formamide]는 Ohkuma, K., Anzai, K., Suzuki, S.[1]등이 *Tubercle bacilli*에 대한 새로운 항생물질을 찾는 과정에서 *Streptomyces amakusaensis*의 배양액으로부터 얻었으며, 그 구조는 *1961*년 *Anzai, K.*에 의해 *trans*-N-formyl-*p*-methoxy styrylamine으로 밝혀졌다.[2]

Anzai는 Robinson과 Shinoda[3]의 방법을 변형시켜 anisaldehyde와 malonic acid로부터 *trans-p*-methoxy cinnamic acid를 만들고, thionylchloride로 처리하여 *p*-methoxy cinnamoyl chloride를 제조한 후에, 염화물의 아세톤 용액에 sodium azide의 포화 수용액을 가하여 *p*-methoxy cinnamoyl azide를 합성하였다. Godtfredsen과 Vangedel[4]은 ethyl cinnamate와 hydrazine hydrate를 에탄올 중에서 환류시켜 3-phenyl-5-pyrazolidone을 얻었으며, cinnamic ethoxyformic anhydride와의 반응에서는 cinnamoyl hydrazide를 얻었다. Anzai 역시 potassium *p*-methoxy cinnamate를 ethyl chlorocarbonate와 반응시켜 불안정한 $CH_3OC_6H_4CH_2CH\text{-}CONHNH_2$를 만들고, 여기에 무수 hydrazine을 작용시켜 hydrazide를 제조한후 nitroso화[4]하여 azide를 합성하였다. 다음에 azide를 benzene 용매중에서 가열하여 Curtius rearrangement[5,6]의 결과로 cinnamoyl isocyanate를 얻었다.

Tuberin의 합성을 위하여 Fry[7]는 isocyanate와 carboxylic acids[6,7]와의 일반적 반응을 제시하였다. 이 반응은 두 가지의 다른 경로[8]를 통하여 진행되며, 생성물은 anhydride와 amide의 혼합물로 얻어지고, carboxylic anhydride와 치환된 urea는 더 높은 온도에서 CO_2와 N-alkylcarboxamide[8]가 된다. 이 반응을 적용하여 Anzai, K.[9]는 *p*-methoxy styryl isocyanate와 formic acid를 벤젠 용매에서 반응시켜 tuberin의 전합성을 완결하였다.

1977년 Massey, T. J.와 Harrison, I. T.은 Anzai의 방법을 응용하여 더 일반적인 방법을 제시하였다. 즉, lithium *tri-tert*-butoxyaluminohydride 용액에 isocyanate를 첨가하여 N-styryl formamide와 tuberin을

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

높은 수율로 합성하였다. 또한 Noltes, J. G.[10], Lorenz, D. H.[11]등에 의해서 trialkyltinhydride를 사용한 aryl isocyanate의 환원에 관한 연구 결과가 보고되었다. 1978년 Harrison, I. T., Kurz, W., Massey, I. J.[12] 등은 일련의 *p*-substituted N-(β-styryl) formamide와 furyl, thienyl, α-naphthyl, β-naphthyl, ferrocenyl, cyclohexyl, *n*-amyl의 유도체 합성과정에서 $Li(t\text{-}Bu)_3AlH$를 사용하였으며, 이들 화합물에 관한 항균 활성도 결과도 보고 하였다. Hong, S. M.[13]은 일련의 N-(*p*- or *m*-substituted styryl) formamides류를 합성하여 항균성을 시험 한바있다. 최근에는 tuberin과 유사구조를 갖고, 피부암 세포와 몇가지 박테리아에 대해 항균성이 있는 것으로 알려진 N-(2,5-dihydroxy styryl) formamide인 Erbstatin에 관하여도 많은 연구 결과가 보고되고 있다.[14,15]

본 연구에서는 항균효과가 예상되는 tuberin 유사화합물 합성을 목적으로 고리에 클로로기와 메톡시기가 각각 두개씩 치환된 cinnamic acid를 출발물질로 하여 대응하는 일련의 N-(disubstituted styryl) carboxamide를 합성하여 agar dilution method에 의해서 이들 화합물의 항균성을 알아보았다.

실험방법

시약 및 기기－시약은 Aldrich, Kanto와 Junsei제품을, Column분리용 silica gel(Art 7734, 70～230 mesh), TLC plate(Art 5715, 0.25 mm)는 Merck사 제품을 사용하였다. 융점은 Fisher-John Co. melting point apparatus로 측정하였으며, IR 스펙트럼은 Philips Pu 9712로, NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로하여 Gemini 300 MHz를 사용하여 얻었다.

Disubstituted cinnamoyl azides의 합성[15]－이치환 cinnamic acid 1 mole에 $SOCl_2$ 1.5～2.0 mol을 가하여 78～80℃ 에서 4～5시간 반응 시켰고, dimethoxy cinnamic acid의 경우에는 벤젠을 용매로 사용하였다. 미 반응의 $SOCl_2$와 벤젠은 50℃ 정도에서 감압 증류하고 잔유물로써 산염화물을 얻었다. 2,6-dichloro cinnamoyl chloride의 경우 46 mmol을 아세톤 137.5 m*l*에 녹인 용액을 0～5℃ 얼음 중탕에서 격렬하게 교반하면서, NaN_3 25% 수용액(NaN_3 4.29g, 65.98 mmol/H_2O 12.87 m*l*)에 천천히 적하하였다. 용액을 다 첨가한 후에 20분간 상온에서 계속 반응시키고, 여기에 500 m*l*의 얼음물을 추가하여 갈색의 고체를 얻었으며, 고체를 여과하여 ethyl acetate에 녹이고, 무수 $MgSO_4$로 건조시킨 후 용매를 제거하고, ethyl acetate와 *n*-헥산으로 재결정해서 순수한 azide를 얻었다. 그 외의 disubstituted cinnamoyl azide 유도체들도 무두 위와 유사한 방법을 적용하여 77.5～99.7%의 수율로 합성하였다.

Cinnamoyl azide－수율 : 84.5%, mp 85～86℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2150(－N_3), 1678(－C＝O), ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 6.42(*d*, 1H), 7.2～7.7(*m*, 5H), 7.75(*d*, 1H)

2,4-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 77.5%, mp 82～82.5℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2150(－N_3), 1681(－C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.1(*d*, 1H), 7.18～7.7(*m*, 3H), 6.40(*d*, 1H)

2,6-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 97.3%, mp 36～38℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2166(－N_3), 1637(－C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.65(*d*, 1H), 7.1～7.6(*m*, 3H), 7.9(*d*, 1H)

3,4-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 99.7%, mp 68.5～72℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2148(－N_3), 1688(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.42(*d*, 1H), 7.26～7.68(*m*, 4H)

2,3-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 98.2%, mp 37.5～40℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2140(－N_3), 1691(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.05(*d*, 1H), 6.85～7.25(*m*, 3H), 6.48(*d*, 1H), 3.9(*d*, 6H)

2,4-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 79.5%, mp 94～96℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2150(－N_3), 1672(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.94(*s*, 6H), 6.4～6.6(*m*, 3H), 7.45 (*d*, 1H), 7.96(*d*, 1H)

2,5-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 89.3%, mp 62～64℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2086(－N_3), 1642(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.84(*d*, 1H), 6.5(*d*, 1H), 6.8～7.1 (*m*, 3H), 8.05(*d*, 1H)

3,4-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 98.2%, mp 90～92℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2144(－N_3), 1674(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.96(*d*, 6H), 6.28(*d*, 1H), 6.85～7.3(*m*, 3H), 7.7(*d*, 1H)

3,5-Dichlorocinnamoyl azide－수율 : 80.4%, mp 93.5～94℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2144(－N_3), 1667(C＝O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.8(*s*, 6H), 6.4(*d*, 1H), 6.5～6.7 (*m*, 3H), 7.7(*d*, 1H)

Disubstituted styryl isocyanates의 합성[5,6,9]－아지

드 화합물을 비활성 용매에서 가열하여 isocyanate를 얻는 Curtius자리 옮김 반응[8,9]을 적용하였다. 3,4-Dimethoxycinnamoyl azide 4.5g(19.03 mmol)과 건조시킨 벤젠 25 ml를 2구 둥근바닥 플라스크에 가하고 환류 냉각기와 온도계, 염화 칼슘 건조관을 장치하고, 용액은 80℃로 가열하였으며, 반응 플라스크안에서 더 이상의 질소 발생이 없을 때까지 반응시켜 당량의 isocyanate를 얻었다. 나머지 azide들도 위와 같은 방법으로 반응시켜 대응하는 isocyanate를 합성하였다. isocyanate는 비교적 반응성이 큰 화합물이므로 분리 하지않고 반응 혼합물 상태로 다음 합성 단계에 사용하였다.

N-(Disubstituted styryl) formamides의 합성－합성한 isocyanates에 환원제로서 diisobutylaluminum hydride를 반응시켜 N-(disubstituted styryl) formamides를 합성하였다. 2,6-dichlorostyryl isocyanate를 benzene에 녹인 용액을 얼음-아세톤 중탕에서 교반하면서 질소 가스를 주입하며 당량의 diisobutylaluminum hydride(DIBAL)을 서서히 가한 다음 20분간 더 반응시키고 반응 혼합물에 10% NH_4Cl 수용액을 가하여 가수분해한 후 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 제거하여 갈색의 고체 생성물을 얻었다. 이것을 *n*-hexane과 ethylacetate를 용리제로 사용하여 column chromatography로 분리한 후 재결정하여 순수한 생성물을 얻었다. 합성한 일련의 다른 isocyanates에도 위와 유사한 방법을 적용하여 제조, 분리 및 정제하여 45.0～84.3%의 수율로 N-(disubstituted styryl) formamides를 합성하였다.

Styryl formamide－수율 : 53.0%, mp 104～106℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3216(－NH), 1662(－C=O), ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 5.95(*d*, 1H), 6.2～7.4(*m*, 6H), 7.8(*s*, 1H), 9.0(*brs*, 1H)

N-(2,4-Dichlorostyryl) formamide－수율 : 45.0%, mp 130～134℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3248(－NH), 1648 (－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.56(*d*, 1H), 7.1～7.96 (*m*, 5H), 8.35(*s*, 1H), 8.86(*brs*, 1H)

N-(2,6-Dichlorostyryl) formamide－수율 : 81.1%, mp 130～132℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3240(－NH), 1652 (－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.32(*d*, 1H), 7.3～7.62 (*m*, 4H), 8.3(*d*, 1H), 10.58(*b*, 1H)

N-(3,4-Dichlorostyryl) formamide－수율 : 80.7%, mp 68～72℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3264(－NH), 1644(－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 6.1(*d*, 1H), 7.15～7.6(*m*, 4H), 8.2(*s*, 1H), 8.45(*b*, 1H)

N-(2,4-Dimethoxystyryl) formamide－수율 : 72.5 %, mp 87.5～88℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3290(－NH), 1647 (－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.8(*d*, 6H), 6.3(*d*, 1H), 7.3～7.4(*m*, 4H), 8.08(*s*, 1H), 8.4(*b*, 1H)

N-(2,5-Dimethoxystyryl) formamide－수율 : 84.3 %, mp 63.5～64℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3274(－NH), 1645 (－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.8(*d*, 6H), 6.45(*d*, 1 H), 6.7～7.0(*m*, 4H), 8.2(*s*, 1H), 8.42(*b*, 1H)

N-(3,4-Dimethoxystyryl) formamide－수율 : 61.1 %, mp 104～108℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3268(－NH), 1660 (－C=O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.86(*d*, 6H), 6.2(*d*, 1 H), 6.2(*d*, 1H), 6.75～7.4(*m*, 4H), 8.1(*s*, 1H), 10.2(*b*, 1H)

N-(3,5-Dimethoxystyryl) formamide－수율 : 69.2 %, Liquid, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3268(－NH), 1649(－C= O), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 3.8(*d*, 6H), 6.5(*d*, 1H), 7.2～ 7.7(*m*, 4H), 8.2(*s*, 1H), 8.4(*b*, 1H)

N-(Disubstituted styryl) acetamids의 합성－합성한 isocyanates에 methylmagnesium bromide를 반응시켜 N-(disubstituted styryl) acetamides를 합성하였다. 100 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 온도계, 환류 냉각기 등을 장치하고, isocyanate의 benzene 용액(21.00 mmol)을 상온에서 교반하면서 질소가스를 천천히 주입하고, methylmagnesium bromide(21.00 mmol, 7 ml)을 한방울씩 첨가한 다음 20분간 교반하며 더 반응 시키고, 여기에 10% NH_4Cl 수용액을 가하여 가수분해시킨 다음 ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조, 분리한 후에 용매를 제거하여 노란색의 고체 생성물을 얻었고, 다음에 *n*-hexane과 ethyl acetate를 용리제로하여 column chromatography로 분리, 정제하였다. 일련의 다른 isocyanate에도 위와 유사한 방법을 적용하여 55.9～82.4%의 수율로 N-(disubstituted styryl) acetamides를 합성하였다.

Styryl acetamide－수율 : 66.8%, mp 174～176℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3280(－NH), 1641(－C=O), 1444, 1369(－CH_3), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.19(*s*, 3H), 6.0(*d* 1H), 7.0～7.67(*m*, 5H), 6.15(*d*, 1H), 10.5(*s*, 1H)

N-(2,4-Dichlorostyryl) acetamide－수율 : 72.5%

mp 186.5~188℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3298(−NH), 1649 (−C=O), 1478, 1382($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.15(*s*, 3H), 6.4(*d*, 1H), 7.15~7.6(*m*, 3h), 7.9(*d*, 1H), 10.4(*s*, 1H)

N-(2,6-Dichlorostyryl) acetamide−수율 : 57.8%, mp 178~180℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3196(−NH), 1647 (−C=O), 1454, 1372($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.0(*s*, 1H), 6.15(*d*, 1H), 7.2(*d*, 1H), 7.4~7.6(*m*, 3H), 10.4(*d*, 1H)

N-(3,4-Dichlorostyryl) acetamide−수율 : 65.2%, mp 112~113.5℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3270(−NH), 1645 (−C=O), 1469, 1372($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.15(*s*, 3H), 6.0(*d*, 1H), 7.15(*d*, 1H), 7.28~7.7(*m*, 4H)

N-(2,3-Dimethoxystyryl) acetamide−수율 : 82.4 %, mp 134~136℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3298(−NH), 1645 (−C=O), 1472, 1368($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.16(*s*, 3H), 3.84(*m*, 6H), 6.5(*d*, 1H), 6.75~7.3(*m*, 3 H), 7.4~7.6(*m*, 2H)

N-(2,4-Dimethoxystyryl) acetamide−수율 : 72.6 %, mp 98~100.5℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3252(−NH), 1642 (−C=O), 1464, 1375($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.1(*s*, 3H), 3.8(*d*, 6H), 6.38(*d*, 1H), 7.25(*d*, 1H), 7.4~ 7.6(*d*, 1H), 7.65~7.8(*brs*, 1H)

N-(2,5-Dimethoxystyryl) acetamide−수율 : 73.4 %, mp 88.5~90℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3286(−NH), 1645 (−C=O), 1455, 1372($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.1(*s*, 3H), 3.8(*s*, 6H), 6.35(*d*, 1H), 6.7~7.0(*m*, 3H), 7.28(*s*, 1H), 7.6(*d*, 1H)

N-(3,4-Dimethoxystyryl) acetamide−수율 : 55.9 %, mp 172~174℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3246(−NH), 1549 (−C=O), 1468, 1373($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.05(*s*, 3H), 3.85(*d*, 6H), 6.08(*d*, 1H), 6.75~7.0(*m*, 3 H), 7.42(*d*, 1H), 7.7~8.0*brs*, 1H)

N-(3,5-Dimethoxystyryl) acetamide−수율 : 82.1%, mp 136.5~138.5℃, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3262(−NH), 16 45(−C=O), 1467, 1367($-CH_3$), ^1H NMR($CDCl_3$) : δ 2.15(*s*, 1H), 3.8(*d*, 6H), 6.1(*d*, 1H), 6.3~6.65(*m*, 3H), 7.3(*d*, 1H), 9.15(*d*, 1H)

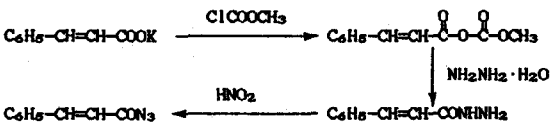
생물활성 실험−합성한 일련의 N-(disubstituted styryl) carboxamide류의 항균 활성도는 한국과학기술연구원에 의뢰하여 시험하였다.

결과 및 고찰

산으로부터 염화물을 얻기 위해서 사용한 $SOCl_2$는 phosphorus halide 보다 반응성이 낮지만 액체이므로 용매와 시약 역할을 함께 하고, 반응후에 과량의 $SOCl_2$는 증류로 쉽게 제거될 수 있어서 산 염화물을 편리하게 얻었다.

아지드 화합물의 제조는 크게 아지드 이온에 의한 친핵성 치환방법[16]과 아질산에 의한 히드라진 화합물의 산화 방법의 두가지가 있다.

치환된 cinnamoyl hydrazide를 통한 아지드의 제조에는 Godtfredsen과 Vangedel의 방법[4]이 적용되며, 합성된 cinnamoyl hydrazide로부터 cinnamoyl azide를 얻기 위해서는 cinnamoyl hydrazide의 산 용액을 nitrous acid와 반응시킨다. 그러나 이 방법에서 HNO_2는 $NaNO_2$와 HCl혹은 H_3PO_4등을 반응시켜 제조하기 때문에 반응 혼합물로부터 cinnamoyl azide를 얻기 위해서는 cinnamoyl hydrazide의 산 용액을 nitrous acid와 반응시킨다. 그러나 이 방법에서 HNO_2는 $NaNO_2$와 HCl 혹은 H_3PO_4 등을 반응시켜 제조하기 때문에 반응 혼합물로부터 얻고자 하는 생성물의 및 정제가 용이하지 않다.

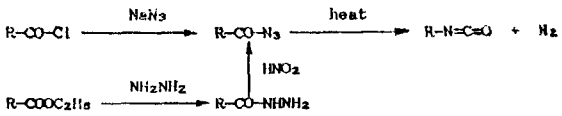


산 염화물과 NaN_3의 반응으로 아지드 화합물을 얻는데는 건식 방법과 습식 방법이 알려져 있다. 건식 방법은 무수 조건하에서 수행되며, 이 반응의 단점은 일단 활성화된 NaN_3라도 시간이 경과하면 활성을 잃게 되므로 다시 활성화해서 사용하여야 하고, 많은 산 염화물이 건조된 NaN_3에는 비활성이므로, 치환된 cinnamoyl chloride와의 반응이 원활하게 일어나지 않을 수 있다. 습식 방법은 NaN_3의 포화 수용액과 cinnamoyl chloride를 물과 섞이는 유기용매에 녹여 사용하고, 아세톤은 가장 만족할 만한 용매중의 하나이다. 생성된 아지드는 물로 희석하여 완전히 침전시켜야하므로 아지드 화합물에서 수분을 제거해야 하는 단점이 있지만, 반응이 빨리 진행되는 장점이 있다. 본 합성에서는 간편하고 반응 시간이 빠른 습식

방법에 의하여 cinnamoyl azides를 높은 수율(77.5~99.7%)로 제조하였다.

Isocyanate는 1849년 dialkylsulfate와 potassium cyanate의 복분해로 최초로 합성되었으며, 1937년 polyurethanes이 발견되기까지 그 발전은 비교적 느렸다. 그러나 isocyanate에 관한 많은 합성법과 이에 관한 반응들이 최근에 연구 보고[6] 되었다.

산아지드가 isocyanate와 질소로 열분해되는 Curtius자리 옮김 반응[6]은 isocyanate의 제조는 물론 isocyanate로부터 만들 수 있는 urethans, ureas, 아미드류와 아민류의 제조 방법에도 널리 적용되며, 비가역적 분자내 반응으로 R기가 탄소로부터 전자부족 질소로 이동하는 일단계 자리 옮김 반응이다. 이 반응은 isocyanate를 carboxylic acid chloride나 ester로부터 제조할 때 좋은 방법으로서 Hofmann 자리 옮김 반응이나 Schmidt 반응보다 반응 조건이 온화하여 반응 생성물인 isocyanate를 쉽게 분리할 수 있다.



또한 Curtius자리 옮김 반응은 초음파에 의해서 상당히 가속화 되는 것으로 알려졌으며, Porter, C. W.와 Barrett, E. W.[7]는 azide의 재배열 속도가 진동에너지에 직접 비례하고 주파수에는 무관함을 보고하였다. Yukawa, Y.와 Tsumo, Y.는 톨루엔에서 여러 치환된 benzazides의 Curtius자리 옮김 반응에서의 치환체 효과를 연구한 결과 *m*-substituted benzazides는 전자-밀어내는 기를 갖는 경우 반응 속도가 감소하였으나 *p*-substituted benzazides는 전자 주는 기와 전자 끄는기 두 가지 모두 비치환된 경우에 비하여 속도가 느려짐을 보고하였다.

본 실험에서는 합성한 azides를 벤젠용매 중에서 가열하여 isocyanate를 얻는 Curtius 재배열의 방법을 이용하였으며, 일반적으로 20~150℃ 의 온도에서 1시간 정도면 반응이 완결되지만 실제로는 80℃ 에서 3~4시간 반응 시켰고, 반응의 진행정도는 질소의 방출 속도로부터 알 수 있었으며, 거품의 소멸로 반응의 완결을 확인할 수 있었다.

Isocyanate는 구조적 반응성으로 인하여 여러가지 화합물로의 전환이 쉬우며, 활성 수소원자를 갖는 화합물과의 반응은 isocyanate의 친전자성 탄소에 대한 친핵체인 수소음이온의 공격으로 이루어진다. 입체인자가 무시된다면 isocyanate기에 결합된 전자 끄는기는 친핵성 공격에 대한 반응성은 증가시키지만, 전자 주는기는 반응성을 감소시킨다.[6]

Isocyanate와 oxygen-hydrogen 결합을 포함하는 화합물들과의 반응은 isocyanate 화학의 매우 중요한 영역에 속한다. 카르복시산과의 반응에서는 혼성 산무수물을 형성하고, cyanoacetic acid, trichloroacetic acid 및 formic acid와 같은 더 강한 산에서는 amide와 CO_2로 분해된다. Fry[7]에 의하면, 혼성 산무수물의 분해는 무수물의 카르복시기 이탈에 의한다고 한다.

Aryl 혹은 alkyl isocyanate는 $LiAlH_4$에 의하여 높은 수율로 상응하는 아릴 혹은 알킬 아민으로 환원되며, 대다수의 Grignard 시약과 유기금속 화합물 역시 isocyanate와 작용하여 온화하고 신속하게 N-치환 아미드를 만든다.[18] 최근에 헤테로원자를 포함하고 이중결합을 갖는 화합물들과 organotin hydrides와의 반응에 관하여 많이 연구되었으며,[11] organotin hydride는 촉매없이도 케톤 및 알데히드와 반응하여 쉽게 carbinol로 환원시키고, isocyanate의 hydrostannation과 뒤이은 가수분해에 관해서도 연구된 바 있다.

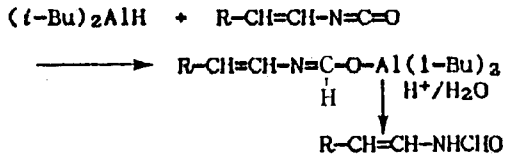
$$RNCO \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ Et_3SnH} RNHCHO$$

Lorenz, D. H.와 Becker, E. I.[11]는 phenyl isocyanate와 두당량의 *tri*-phenyltin hydride와의 반응에서 arylformamides를 얻었으며, Noltes, J. G.와 Jannsen, M. J.[10]은 Becker[11]와 Neumann의 연구 결과를 토대로하여 phenyl isocyanate에 관한 organotin hydride의 반응을 연구보고 한바있다. 그 반응은 $(t\text{-Bu})_3$SnH와 isocyanate가 1 : 1 첨가물을 형성한 후에 가수분해를 수반하여 아미드로 전환한다.

Hong, S. M.[13]은 Anzai[9] 방법과 Massey, I. J. 및 Harrison, I. T.에 의해 이용된 바있었던 lithium *tri-tert*-butoxy aluminohydride[3]을 사용하여 탄소-탄소 이중결합에 질소가 결합된 enamine구조에 phenyl기를 갖는 styryl formamides류를 합성하였다.

본 합성에서는 tributyltin hydride와 diisobutylaluminum hydride(DIBAL)중에서 취급의 편리함과 반

응성을 고려하여 환원제로 DIBAL을 선택하여 styryl isocyanates에 작용시켜 최종 목적 화합물을 얻을 수 있었다. 이 과정에서 diisobutylaluminum hydride : $[(CH_3)_2CHCH_2]_2AlH$도 첨가 및 가수분해를 거쳐서 N-styryl formamide로 전환되며, 이 반응은 isocyanate와 환원제의 착물 형성을 통한 분자내 수소음이온이동으로 설명될 수 있다.



합성한 이치환 styryl formamide의 입체 배열은 IR 스펙트럼으로부터 *cis*와 *trans* 두 이성질체의 혼합물임을 알았다.

즉, 960~980 cm^{-1}에서 강한 *trans*형태의 올레핀 C-H 굽힘진동 흡수띠와 665~730 cm^{-1}에서 *cis*형의 올레핀 C-H 굽힘진동 흡수띠를 나타냈다.

한편 메틸기를 도입하여 구조 변형에 따르는 생물학적 활성변화를 알아보기 위하여 methylmagnesium bromide를 isocyanate에 반응시켜 N-(disubstituted styryl) acetamides를 합성하였다.

IR 스펙트럼으로부터 *cis*와 *trans*이성질체의 혼합물임이 확인되었다.

생물활성시험

합성한 최종화합물을 Agar dilution method로 20가지 균류에 대해 Antimicrobial susceptibility를 시험해본 결과 N-(3,4-dichlorostyryl) formamide는 *Streptococcus pyogenes* 308A, *Streptococcus pyogenes* 77 A, *Staphylococcus aureus* SG 511, *Staphylococcus aureus* 285, *Staphylococcus aureus* 503에 대한 최소 저지농도(Minimum inhibitory concentration : MIC)가 50 ppm이었으며, 또한 N-(3,4-dichlorostyryl) acetamide는 같은 균류에 대해 MIC가 6.25~50 ppm으로 항균성이 더 컸다. 나머지 화합물의 항균시험 결과는 MIC가 100정도의 값을 가졌다.

Antimicrobial Susceptibility Test

Agar Dilution Method

	Strains	Minimal Inhibitory Concentration (μg/ml)	
		3,4-Dichloro styryl formamide	3,4-Dichloro stytyl acetamide
1	*Streptococcus pyogenes* 308 A	50.000	25.000
2	*Streptococcus pyogenes* 77 A	50.000	25.000
3	*Streptococcus faecium* MD 8b	>100.000	>100.000
4	*Staphylococcus aureus* SG 511	50.000	12.500
5	*Staphylococcus aureus* 285	50.000	50.000
6	*Staphylococcus* aureus 503	50.000	6.250

감사의 말씀

본 연구는 성신학원 운정연구비 지원에 의하여 이루어 졌으며, 재단에 감사드립니다.

문 헌

1) Ohkuma, K., Anzai, K. and Suzukl, S.: Study on a new antibiotic, Tuberin. I. Isolation and Charaterization. *J. Antibiotics*, Ser. A. **15**(3), 115-116(1962).
2) Anzai, K.: Studies on a new antibiotic, Tuberin. II. chemical structure. *J. Antibiotics*, Sec. A. **15**(3), 117-122(1962).
3) Robinson, R. and Shinoda, J.: The synthesis of certain 2-styryl-chromonol derivatives. *J. Chem. Soc.*, **127**, 1973-1980(1925).
4) Godtfredsen, W. O. and Vangedal, S.: The reaction of hydrazine with cinnamic acid derivatives. *Acta Chem. Scand.*, **9**(9), 1498-1509(1955).
5) Curtius, T. H.: Hydrazine und azide organishen

säuren. *J. Pracl. Chem.*, **50**(6), 275-294, Sept.(1894).

6) Arnold, R. G., Nelson, J. A. and Verbanc, J. J.: Recent advances in isocyanate chemistry. *Chem. Rev.*, **57**, 47-76(1957).

7) Fry, A.: A tracer study of the reaction of isocyanates with carboxylic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**(11), 2686-2688, June 5(1953).

8) Naegeli, C. and Tyabji, A.: Uber den umsatz aromatischer isocyansäureester mit organischen säuren. I. Theorie und anwendung der reaktion für die präparative darstellung von säure-anhydriden. *Helv. Chim. Acta.*, **17**(5), 931-957(1934). II. Isolierung einiger carbaminsäure-oarbonsäure anhydride. *ibid*, **18**(1), 142-160, Feb.(19935).

9) Anzai, K.: Studies on a new antibiotic, Tuberin. III. Total synthesis of tuberin. *J. Antibiotics*, **15**, 123-129(1962).

10) Noltes, J. G. and Janssen, M. J.: The addition of organotin hydrides to isocyanates and isothiocyanates. Synthesis and struture of some organotin-substituted amides. *J. Organometallic Chemistry*, **I** (4), 346-355(1964).

11) Lorenz, D. H. and Becker, E. I.: Reductions with triphenyltin hydride. *J. Org. Chem.*, **28**, 1707(1963).

12) Harrison, I. T., Kurz, W., Massey, I. J. and Hunger, S.: Antibacterial activity of N-(β-styryl) formanides related to tuberin. *J. Med. Chem.*, Vol. **21**, No. 6, pp. 588-591(1978).

13) Hong, S. M.: A study on the synthesis of tuberin derivatives. Dissertation of Ph. D., Dept. of Chem., Graduate School of S. W. U.(1991).
rahdron Letters, **27**(48), 5799-5802(1986).

14) Hangauer, D. G.: Total synthesis of erbstatin. *Tetrahdron Letters*, **27**(48), 5799-5802(1986).

15) Umezawa, H.: Studies on a new epidermal growth factor-receptor kinase inhibitor, Erbstatin, produced by MH 435-hF3. *J. Antibiotics*, **39**, 170-173 (1986).

16) Sheradsky, T.: *The Chemistry of the Azid Group, Chap.* 6., S. Pataied., Interscience-Willey, London (1971).

17) Barrett, E. W. and Porter, C. W.: Futher studies on a molecular rearrangement induced by ultrasonic waves. *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3434(1941).

18) Kharash, M. S. and Reinmuth, O.: *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, 1199 Prentice-Hall Inc., New York (1954).